



آرایه‌های میکروسوزن: مروری بر اصول، کاربردها و پیشرفت‌های اخیر

نوشین داداش‌زاده^{۱*}، الناز پوررضا^۲، ناصر مصلحی میلانی^۳

^۱ استادیار، گروه آموزشی برق، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارس، شهر جلفا، ایران
^۲ دکتری برق، گروه آموزشی برق، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارس، شهر جلفا، ایران
^۳ استادیار، گروه آموزشی فیزیک، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اهر، شهر اهر، ایران
* نویسنده مسئول مکاتبات:

(دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۶/۲۰، پذیرش نهایی: ۱۴۰۳/۰۸/۲۸)

چکیده

آرایه‌های میکروسوزن ابزارهای نوآورانه‌ای هستند که از سوزن‌های ریز در ابعاد چند ده میکرون تا چند میلی‌متر تشکیل شده‌اند. این ریزساختارها که از مواد مختلفی مانند فلزات، پلیمرها، سرامیک‌ها و مواد زیست‌سازگار ساخته می‌شوند، کاربردهای گسترده‌ای را در زمینه‌های مختلف پزشکی به ارمغان آورده‌اند. آرایه‌های میکروسوزن‌ها با نفوذ به لایه‌های بالایی پوست یا بافت‌های دیگر، روش‌های نوینی را برای انتقال دارو، واکسیناسیون، نمونه برداری و تشخیص بیماری‌ها ارائه می‌دهند. در این مطالعه تلاش شده است با بهره‌گیری از تحقیقات روز دنیا و جزئیات بیشتر، اطلاعات دقیق‌تری را درباره میکروسوزن‌ها و کاربردهای آن‌ها در حوزه‌های زیبایی‌شناسی، پزشکی و سایر زمینه‌ها بدست آید. به علاوه، نقاط ضعف و چالش‌هایی که در استفاده از این فناوری وجود دارد نیز بررسی و تحلیل می‌شوند تا در آینده بتوانیم از میکروسوزن‌ها بهره بیشتری ببریم و نقاط قوت آن‌ها را بهبود دهیم. همچنین، بررسی دقیق‌تر و دسته‌بندی بهتر انواع میکروسوزن‌ها و تأثیرات آن‌ها بر روی پوست و بافت‌های تحت تأثیر آن‌ها نیز به دلیل اهمیت‌شان در استفاده از این فناوری صورت خواهد گرفت. در نهایت با ترکیب داده‌ها و نتایج بدست آمده راهکارهای بهبود و ارتقای استفاده از میکروسوزن‌ها و توسعه‌ی کاربردهای جدید در این حوزه ارائه شده است.

واژه‌های کلیدی: آرایه میکروسوزن، انتقال پوستی دارو، میکروسوزن جامد، میکروسوزن خالی، میکروسوزن متخلخل، میکروسوزن قابل حل، میکروسوزن متورم

مقدمه

یکی از مهم‌ترین کاربردهای میکروسوزن‌ها، دارورسانی است. با استفاده از میکروسوزن‌ها، می‌توان داروها را به صورت موضعی و مستقیم به بافت هدف رساند که این امر منجر به افزایش کارایی دارو و کاهش عوارض جانبی می‌شود. همچنین میکروسوزن‌ها در تشخیص بیماری‌ها، واکسیناسیون و مهندسی بافت نیز کاربرد دارند (۳). به دلیل مزایای فراوان میکروسوزن‌ها، تحقیقات گسترده‌ای در این زمینه در حال انجام است و پیش‌بینی می‌شود که در آینده از این فناوری در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده شود. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در فناوری نانو، انتظار می‌رود که میکروسوزن‌ها در آینده با ویژگی‌های بهتر و کاربردهای متنوع‌تری تولید شوند.

تاریخچه و توسعه آرایه‌های میکروسوزن

ایده استفاده از سوزن‌های ریز برای نفوذ به پوست و انتقال دارو یا مواد دیگر به بدن، سابقه‌ای دیرینه دارد که ریشه در خلاقیت و نوآوری بشر در زمینه درمان بیماری‌ها دارد. در طول سال‌ها، مفاهیم میکروسوزن از استفاده از سوزن‌های بزرگ به طراحی مدرن امروزی میکروسوزن‌ها تکامل یافته است. در سال ۱۹۰۵، دکتر ارنست کرومایر، متخصص پوست آلمانی، با استفاده از مته‌های دندانپزشکی با اندازه‌های مختلف که توسط موتور کار می‌کردند، به درمان جای زخم، لک‌های تیره و سایر بیماری‌های پوستی پرداخت (۴). اولین سند مکتوبی که به استفاده از میکروسوزن اشاره می‌کند در سال ۱۹۲۱ توسط چمبرز نوشته شد که در آن سوزنی را به هسته‌ی تخم مرغ تزریق کرد (۵). در دهه‌ی ۱۹۶۰، تزریق دارو به لایه شاخی مورد توجه قرار گرفت (۶). پس از آن، مفهوم میکروسوزن در دهه

پوست بزرگ‌ترین عضو بدن است و به عنوان یک مانع بیولوژیکی قوی عمل می‌کند که از ورود بیماری‌های عفونی و مواد مضر به بدن جلوگیری می‌کند. با این حال این مانع، جذب موثر داروها از طریق پوست را نیز دشوار می‌کند. پوست از سه لایه متمایز تشکیل شده است: کوتیکول: لایه بیرونی مرده که از کراتینوسیت‌های مرده و ماتریکس بین سلولی تشکیل شده است. اپیدرم زنده: لایه داخلی که مسئول تشکیل کوتیکول است. درم: لایه عمیق‌تر که شامل رگ‌های خونی و انتهای عصبی است. استراتوم کورنئوم (لایه بیرونی) به عنوان مانع اصلی جذب دارو عمل می‌کند. این لایه به دلیل ساختار متراکم خود، عبور داروها را بسیار دشوار می‌کند (۱).

آرایه‌های میکروسوزن‌ها ابزارهایی هستند که برای انتقال دارو از طریق پوست استفاده می‌شوند. نوک این ابزارها در مقیاس میکرومتر است و به شکل پچ میکروسوزنی^۱ با آرایه‌های متعددی از سوزن‌ها به طول ۲۵ تا ۲۰۰۰ میکرومتر ارائه می‌شوند (۲). میکروسوزن‌ها، ساختارهای بسیار ریزی هستند که عمدتاً در حوزه پزشکی و زیست‌شناسی برای انتقال مواد به داخل بافت‌ها یا نمونه‌برداری از آن‌ها استفاده می‌شوند. این ابزارها معمولاً به صورت آرایه‌ای از سوزن‌های بسیار ریز ساخته می‌شوند که می‌توانند در اندازه، شکل و جنس متفاوت باشند. میکروسوزن‌ها به دلیل ابعاد بسیار کوچک خود، قادرند بدون آسیب رساندن به بافت‌ها، مواد را به صورت دقیق و هدفمند به داخل سلول‌ها انتقال دهند یا از آن‌ها نمونه‌برداری کنند.

^۱ Microneedle patch

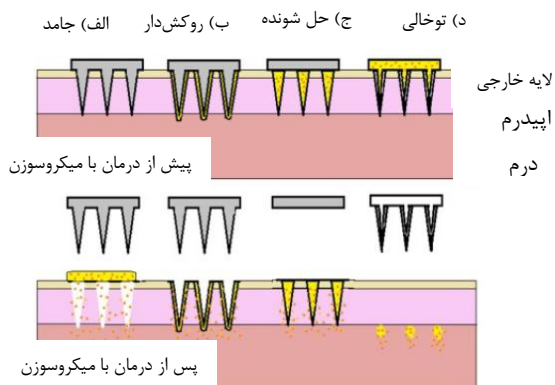
تخریب‌پذیر، آرایه‌های میکروسوزن‌هایی با اشکال، اندازه‌ها و ویژگی‌های مختلف طراحی و ساختند. این تنوع در طراحی، امکان استفاده از آن‌ها برای انتقال طیف وسیعی از داروها، واکسن‌ها و مواد آرایشی را فراهم کرد.

میکروسوزن‌های جامد، روکش‌دار، توخالی، قابل حل و هیدروژل‌ساز همگی انواع مختلفی از میکروسوزن‌ها هستند. علاوه بر این، روش‌های ساخت متفاوتی مانند لیزر، لیتوگرافی، میکرو تزریق قالب‌گیری و غیره وجود دارد. این اکتشافات منجر به اولین گزارش‌های استفاده از میکروسوزن قابل حل برای انتقال داروی پوستی در سال ۲۰۰۵ شد (۱۳). به تازگی، روش‌های ساخت افزایشی برای ساخت قالب‌های میکروسوزن به منظور ارائه راه‌حل‌های کم‌هزینه برای ساخت میکرو قالب‌ها توسعه یافته است (۱۴). گزارش‌هایی که نشان‌دهنده استفاده از چاپگرهای سه بعدی موجود در بازار برای ساخت قالب اصلی میکروسوزن است، عصر جدیدی را برای ساخت دستگاه و امکانات ساخت سفارشی با حجم بالا برای میکروسوزن‌ها به ارمغان آورده است (۱۵). احمد و همکاران به طور انتقادی فرآیندهای مختلفی را که از طریق آن‌ها میکروسوزن‌ها را می‌توان برای بهینه‌سازی بازده زایمان پوشش داد بررسی کردند (۱۶). نشان داده شده است که رویکرد میکروسوزن در چنین زمینه‌هایی منجر به عملکرد قابل مقایسه یا در برخی موارد برتر از تزریق‌های زیر جلدی و عضلانی معمولی می‌شود (۱۷).

در حال حاضر، تحقیقات بر روی توسعه آرایه‌های میکروسوزن‌های هوشمند و چند منظوره با قابلیت

۱۹۷۰ معرفی شد (۷). با این حال این مفهوم تا دهه‌ی ۱۹۹۰ به صورت تجربی نشان داده نشد (۸). در سال ۱۹۷۹ اولین سیستم انتقال پوستی برای استفاده با اعمال یک چسب سه روزه برای درمان بیماری حرکت، مورد تایید قرار گرفت (۹). در سال ۱۹۹۴، اورنترایش عمل جراحی زیرپوستی را انجام داد که در آن یک سوزن زیرپوستی سه لبه را برای آزاد کردن رشته‌های فیبری وارد پوست کرد (۱۰). این عمل جراحی روی نواقص پوستی زیر پوست که باعث ایجاد چین و چروک می‌شد متمرکز بود. اولین میکروسوزن برای انتقال پوستی در سال ۱۹۹۸ پیشنهاد شد و از ویفرهای سیلیکونی از طریق حکاکی یونی و لیتوگرافی ساخته شد (۱۱). این مطالعه به استفاده از میکروسوزن‌های میکروساخت برای افزایش انتقال دارو از طریق پوست اشاره کرد. این مقاله منجر به تحقیقات گسترده‌ای در زمینه میکروسوزن شد. مواد مختلفی مانند شیشه، سرامیک، فلز و پلیمر برای ساخت میکروسوزن‌ها معرفی شدند. در سال ۲۰۰۴، از یک آرایه‌ی میکروسوزن برای ایجاد سوراخ‌هایی در پوست برای انتقال داروی پوستی استفاده شد (۱۲) که منجر به بررسی چندین روش ساخت برای اهداف انتقال دارو از طریق پوست^۲ (TDD) گردید. پیشرفت تکنولوژی‌های میکروساخت، ساخت آرایه‌های میکروسوزن‌ها با دقت و ظرافت بسیار بیشتر را امکان‌پذیر کرد. این امر به توسعه نسل جدیدی از آرایه‌های میکروسوزن با قابلیت‌های بیشتر و کاربردهای متنوع‌تر در حوزه‌های مختلف پزشکی و زیبایی منجر شد. در این دوره، دانشمندان با استفاده از مواد مختلفی مانند فلزات، پلیمرها و مواد زیست

² Transdermal Drug Delivery



شکل (۱): انواع مختلف میکروسوزن‌ها: الف) میکروسوزن‌های جامد با رویکرد سوزن زدن با پیچ برای پیش‌درمانی پوست استفاده می‌شوند. ب) میکروسوزن‌های متخلخل از رویکرد روکش و سوزن زدن استفاده می‌کنند، جایی که روکشی از محلول دارو روی سطح سوزن اعمال می‌شود. ج) میکروسوزن‌های حل‌شونده از پلیمرهای زیست‌تخریب پذیر ساخته شده‌اند. د) میکروسوزن‌های توخالی با محلول دارو پر شده و دارو را در درم رسوب می‌دهند (۱۸).

این روش شبیه به غلتک‌های درم ابریژن مورد استفاده در درمان‌های آرایشی است که توجه تنظیم‌کننده‌های مرتبط با انتقال عوامل بیماری‌زا از طریق خون و مایعات بدن را به خود جلب کرده است. طرح‌های جدیدتر بر روی پوشش آرایه‌های سوزنی با مواد درمانی متمرکز شده‌اند. هنگامی که چسب اعمال می‌شود، سوزن‌ها لایه شاخی^۴ (SC) پوست را سوراخ می‌کنند و به مولکول‌های دارو اجازه می‌دهند تا به سادگی در بافت اطراف حل شده و میکروسیرکولاسیون منتشر شوند. دوز انتقالی در نهایت به ناحیه تحت پوشش میکروسوزن‌ها بستگی دارد و بنابراین بازده بالقوه محدود خواهد بود. استفاده از میکروسوزن‌های پوشش‌داده شده جایگاه ویژه‌ای در تحویل عوامل با

کنترل نفوذ و انتشار دارو متمرکز شده است. این نوع آرایه‌های میکروسوزن می‌توانند بر اساس نیازهای خاص بیمار و نوع دارو، میزان نفوذ و سرعت انتشار دارو را کنترل کنند. میکروسوزن‌ها به عنوان ابزاری نوین در حوزه پزشکی، پتانسیل‌های بسیار زیادی در زمینه‌های مختلف درمانی، از جمله: انتقال داروهای با وزن مولکولی بالا، درمان بیماری‌های مزمن مانند دیابت و آرتریت، ارائه واکسن، رساندن مواد مغذی به پوست، درمان بیماری‌های پوستی و بسیاری موارد دیگر را دارند.

با توجه به پیشرفت‌های روزافزون در زمینه فناوری‌های میکروساخت و مواد، انتظار می‌رود که در آینده شاهد توسعه و کاربرد گسترده‌تر آن‌ها در حوزه‌های مختلف پزشکی و زیبایی باشیم. آرایه‌های میکروسوزن‌های هوشمند با قابلیت‌های پیشرفته، می‌توانند انقلابی در زمینه انتقال دارو و درمان بیماری‌ها ایجاد کنند.

انواع آرایه‌های میکروسوزن

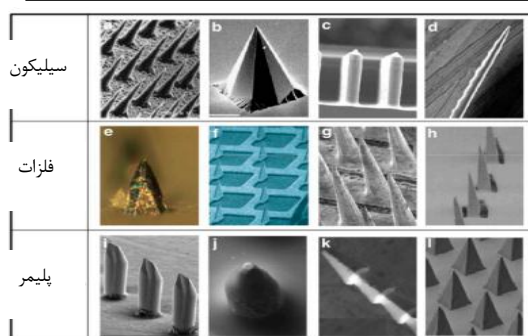
آرایه‌های میکروسوزن بر اساس نوع ساختار به دسته‌های زیر تقسیم می‌شوند شکل (۱).

میکروسوزن‌های جامد^۳

میکروسوزن‌های جامد ساخته شده از سیلیکون، تیتانیوم یا فولاد ضد زنگ جزو اولین مواردی بودند که برای استفاده در سیستم‌های دارورسانی مورد بررسی قرار گرفتند (شکل ۲) (۱۹). این میکروسوزن‌ها به وسیله چسب جداگانه یا با استفاده از ابزارهای پانچ یا غلتکی که معمولاً به آن‌ها اشاره می‌شود، روی پوست اعمال می‌شوند.

^۴ stratum corneum

^۳ Solid Microneedles



شکل (۲): میکروسوزن‌های جامد ساخته شده از سیلیکون، فلزات و پلیمر (۱۷).

میکروسوزن‌های توخالی^۶

میکروسوزن‌های توخالی برای انتقال دارو از مخزنی درون پیچ به سیستم گردش خون میکروسکوپی^۷ ساخته شده‌اند و می‌توانند تا ۲۰۰ میکرولیتر دارو را منتقل کنند. عملکرد این سیستم در بسیاری از جنبه‌ها شبیه سرنگ‌های زیرپوستی (هیپودرمیک) معمولی است (۲۳). میکروسوزن توخالی از طراحی با محفظه‌ی توخالی تشکیل شده است که در آن مایع دارو تزریق می‌شود (شکل ۳) (۱۸). در مقایسه با میکروسوزن توپر، میکروسوزن توخالی می‌تواند دوز زیادی از محلول دارو را تحمل کند (۲۴). میکروسوزن توخالی همچنین قابلیت انتقال دارو به اپیدرم یا درم زنده را دارد که برای ترکیبات با وزن مولکولی بالا مناسب است (۲۵). علاوه بر این، انتشار دارو را در طول زمان کنترل می‌کند که آن را برای استفاده با فرمولاسیون واکسن مایع مناسب می‌کند (۲۶). برخلاف میکروسوزن‌های توپر که عمدتاً داروها را بر اساس شیب اسمزی دفع می‌کنند، میکروسوزن‌های توخالی یک سیستم انتقال داروی فعال هستند که بر اساس یک مخزن داروی بدون فشار، کانالی برای انتشار دارو به درم ایجاد می‌کنند.

مشخصات بازده پایین و قدرت بالا (یعنی مواد آنتی ژنیک/RNA) پیدا کرده است. بهره‌برداری از میکروسوزن‌ها به‌عنوان یک سیستم تحویل واکسن بسیار مناسب است زیرا جمعیت قابل‌توجهی از سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن^۵ (APCs) در لایه‌های بیرونی پوست وجود دارد که پاسخ ایمنی قوی را از تحویل مقادیر کمی از مواد ایمنی‌زا ممکن می‌سازد (۲۰). مهم‌تر از همه، این رویکرد به طرز ماهرانه‌ای از بسیاری از نگرانی‌های ایمنی مرتبط با سوزن‌های معمولی زیر پوستی جلوگیری می‌کند و از مسائل مربوط به سوزن‌هراسی در بیماران جلوگیری می‌کند. مورد دوم می‌تواند به ویژه هنگام در نظر گرفتن واکسیناسیون کودکان خردسال مهم باشد و مطالعات متعددی در مورد مقایسه ترجیح پیچ نسبت به سیستم‌های سوزنی معمولی انجام شده است. میکروسوزن جامد در مقایسه با تزریق داخل عضلانی برای انتقال واکسن مناسب است زیرا ماندگاری بیشتری دارد و پاسخ آنتی‌بادی قوی‌تری ایجاد می‌کند (۲۱). یک نکته جالب این است که فرض شده است که پیچ‌های خود تجویز می‌توانند جذب واکسیناسیون را بهبود بخشند. این ادعا در یک مطالعه اخیر تأیید شده است که در آن در دسترس بودن دومی در مقایسه با حالت‌های تزریق استاندارد، تمایل به واکسینه شدن را از ۴۴٪ به ۶۵٪ افزایش می‌دهد (۲۲).

⁷ Microcirculation

⁵ Antigen-Presenting Cell

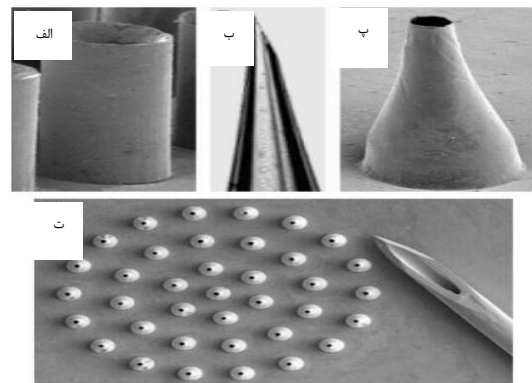
⁶ Hollow Microneedles

تصویربرداری شده‌اند. (الف) میکروسوزن فلزی با دیواره صاف از یک آرایه ۱۰۰ سوزنه که با رسوب الکتریکی روی یک قالب پلیمری ساخته شده است (ارتفاع ۲۰۰ میکرومتر). (ب) نوک یک میکروسوزن شیشه‌ای مخروطی و مورب، ساخته شده توسط کشنده میکروپیپت معمولی (طول ۹۰۰ میکرومتر نشان داده شده است). (پ) میکروسوزن فلزی مخروطی (ارتفاع ۵۰۰ میکرومتر) از یک آرایه ۳۷ سوزنه ساخته شده با رسوب الکتریکی روی یک قالب پلیمری. (ت) آرایه‌ای از میکروسوزن‌های فلزی مخروطی (ارتفاع ۵۰۰ میکرومتر) که در کنار نوک یک سوزن زیرجلدی گیج ۲۶ نشان داده شده است (۳۰).

ساخت این نوع میکروسوزن‌ها پیچیده‌تر است. میکروسوزن‌های توخالی با نسبت ابعاد بالا فاقد ساختار پشتیبان داخلی مشترک با سوزن‌های جامد هستند که در صورت قرارگیری نامناسب، منجر به خرابی احتمالی آن‌ها می‌شود. انتظار می‌رود که حرکات تصادفی در هنگام گذاشتن یا برداشتن پیچ، تنش‌های مختلفی (فشرده‌گی محوری و برشی) ایجاد کند که ممکن است منجر به شکستن سوزن‌ها شود (۳۱). این موضوع می‌تواند توسط تغییرات طبیعی در مورفولوژی پوست بیمار پیچیده‌تر شود. در جایی که قرارگیری غیر یکنواخت آرایه میکروسوزن‌ها ناخواسته باعث ایجاد تنش برشی و خم شدن عرضی ساختار میکروسوزن‌ها می‌شود (۳۲). در اکثر روش‌های ساخت میکروسوزن، کاهش ارتفاع میکروسوزن بسیاری از مشکلات ناشی از تنش سازه‌ای را برطرف می‌کند و حاشیه ایمنی مطلوب‌تری را به همراه دارد (۳۳).

فرمولاسیون مواد و پارامترهای ساخت میکروسوزن‌های توخالی را می‌توان برای دستیابی به سینتیک انتشار قابل تنظیم به کار گرفت. داروهای با غلظت بالاتر می‌توانند منجر به پروفایل‌های انتشار انفجاری دارو شوند، در حالی که داروهای با بار ماتریسی می‌توانند انتشار مداوم دارو را برای چند روز تا چند هفته بسته به هدف کاربرد، امکان‌پذیر سازند (۲۷). مشابه سوزن‌های زیرپوستی، میکروسوزن‌های توخالی را می‌توان برای تنظیم سرعت جریان و فشار طراحی کرد. پارامترهای فرآیند مانند نسبت طول به قطر میکروسوزن (نسبت ارتفاع به قطر قاعده) را می‌توان برای رهاسازی سریع، تزریق آهسته یا سرعت انتقال متغیر با زمان کنترل کرد (۲۸).

در طول سال‌ها، میکروسوزن توخالی با موفقیت در انواع واکسیناسیون اعمال شده است (۱۳). با این حال، به دلیل اینکه میکروسوزن توخالی نسبتاً ضعیف‌تر است و از نظر طراحی سوزن و روش تزریق به مراقبت بیشتری نیاز دارد، این نوع میکروسوزن در مقایسه با میکروسوزن توپر مورد توجه کم‌تری قرار گرفته است (۲۹). علاوه بر این، میکروسوزن توخالی در فرآیند تزریق دچار مشکلات فنی مانند نشتی و گرفتگی می‌شود (۱۳).



شکل (۳): میکروسوزن‌های توخالی ساخته شده از سیلیکون، فلز و شیشه که با میکروسکوپ الکترونی روبشی و نوری

میکروسوزن‌های متخلخل^۸

میکروسوزن‌های قابل حل

میکروسوزن‌های متخلخل نوعی از میکروسوزن‌ها هستند که دارای ساختار متخلخل برای افزایش نفوذپذیری و انتقال دارو به داخل پوست هستند. این نوع میکروسوزن‌ها مزایای قابل توجهی نسبت به میکروسوزن‌های سنتی ارائه می‌دهند و در زمینه‌های مختلف پزشکی و دارورسانی کاربرد دارند.

میکروسوزن‌های متخلخل از مواد مختلفی مانند پلیمرهای زیست‌تخریب‌پذیر، سیلیکون و فلزات ساخته می‌شوند. این میکروسوزن‌ها دارای ساختار متخلخلی هستند که به طور معمول با روش‌های مختلفی مانند لیزر، حکاکی شیمیایی یا الکتروشیمیایی ایجاد می‌شود. اندازه و شکل منافذ در این میکروسوزن‌ها می‌تواند بسته به کاربرد مورد نظر متفاوت باشد.

ساختار متخلخل میکروسوزن‌ها به طور قابل توجهی نفوذپذیری آن‌ها را برای عبور دارو به داخل پوست افزایش می‌دهد. میکروسوزن‌های متخلخل می‌توانند دارو را به طور مستقیم به لایه‌های عمیق‌تر پوست و حتی سیستم گردش خون منتقل کنند. نوک تیز میکروسوزن‌های متخلخل به طور قابل توجهی درد و ناراحتی مرتبط با تزریق را کاهش می‌دهد. اندازه و شکل منافذ در میکروسوزن‌های متخلخل می‌تواند به گونه‌ای تنظیم شود که سرعت انتشار دارو را کنترل کند. میکروسوزن‌های متخلخل برای انتقال طیف وسیعی از داروها، از جمله داروهای ضد درد، آنتی‌بیوتیک‌ها، واکسن‌ها و مواد آرایشی مناسب هستند.

میکروسوزن حل‌شونده که اولین بار در سال ۲۰۰۵ معرفی شد (۱۳)، تکنیکی امیدوارکننده است که بر اساس ویژگی‌هایش شناخته می‌شود. این ویژگی‌ها شامل تسهیل انتشار سریع ماکرومولکول‌ها (۳۴) و سهولت مصرف دارو به دلیل یک مرحله‌ای بودن روش می‌شود (۳۵). با توجه به بهبودهایی که در روش «فروکردن و رهاسازی» با استفاده از میکروسوزن‌های حل‌شونده مشاهده شده است، این روش نسبت به روش‌های دیگر ارجحیت دارد (۳۶). نوک میکروسوزن حل‌شونده را می‌توان با استفاده از روش قالب‌گیری دو مرحله‌ای به سرعت بارگذاری کرد (۳۵). پس از فرو رفتن میکروسوزن حل‌شونده در پوست، بار دارو با حل شدن نوک سوزن آزاد شده و به راحتی منتشر می‌شود (۱۳). از مواد محلول در آب برای ساخت میکروسوزن‌های حل‌شونده بیش‌تر استفاده می‌شود (۳۷). همچنین، روش میکرو قالب‌گیری برای تولید میکروسوزن‌های حل‌شونده مناسب‌ترین است (۲۵). طراحی و تولید آرایه‌ای از میکروسوزن‌های حل‌شونده به تخصص فنی نیاز دارد (۱۳). با این حال، این نوع میکروسوزن نیاز به فرو رفتن کامل در پوست دارد که اغلب دستیابی به آن دشوار است و همچنین با تأخیر در حل شدن همراه است (۱۸).

یکی از جدیدترین استراتژی‌های ظهور یافته در طراحی میکروسوزن‌ها بر پایه استفاده از پلیمرهای قابل حل است. در این روش، دارویی که باید منتقل شود، در زمان ساخت درون هسته سوزن به دام افتاده است. پس از شکستن پوست، پلیمری که ساختار سوزن را

⁸ Porous Microneedles

تشکیل می‌دهد، حل شده و بدین ترتیب دارو را آزاد می‌کند. حل شدن سوزن در پوست به طور مؤثری احتمال بروز صدمات ناشی از سوزن^۹ (NSI) پس از استفاده را از بین می‌برد (۳۸).

مشابه میکروسوزن‌های جامد، محدودیت هسته با بازده انتقال دارو مرتبط است، زیرا جزء اصلی انتقال دارو ساختار سوزن است و برخلاف طرح‌های سوزن توخالی، صفحه پایه به طور معمول به عنوان مخزن عمل نمی‌کند (۲۳). این موضوع پیچیدگی‌هایی را در ساخت به وجود می‌آورد، زیرا باید تعادلی بین مقدار دارویی که باید تحویل داده شود و مقدار پلیمری که برای اطمینان از استحکام سازه‌ای سوزن واقعی مورد نیاز است، وجود داشته باشد (۳۲). لیو و همکاران دریافتند که در مورد انسولین، حداکثر محتوای دارو حدود ۱۰ درصد است که بازده تحویلی ۰٫۶ میلی‌گرم بر سانتی‌متر مربع را به همراه دارد (۳۸).

میکروسوزن‌های هیدروژل

میکروسوزن‌هایی که پس از سوراخ کردن لایه شاخی متورم می‌شوند، پالایش دیگری هستند و برای رفع محدودیت‌های بازده کم طرح‌های قابل حل طراحی شده‌اند. این پچ‌ها بر اساس ساختار هیدروژل ساخته شده‌اند که خاصیت دوست‌آب بودن آن‌ها به طور فعال مایعات را از بافت اطراف جذب می‌کند و در نتیجه باعث انبساط هسته سوزن و ایجاد منافذ و نانومجره‌هایی می‌شود که عامل درمانی می‌تواند از طریق آن‌ها منتشر شود (۱۹).

یکی از مزایای اصلی این روش بر استفاده از صفحه پایه به عنوان مخزنی برای دارو متمرکز است که قادر به انتقال از طریق ساختار متورم میکروسوزن به سیستم

گردش خون زیرین است. یک کاربرد به‌خصوص خلاقانه از سیستم متورم‌کننده، توانایی استخراج مایع بینابینی است (۳۹). با توجه به اینکه بیشتر نمونه‌گیری‌های خون شامل استخراج وریدی است، سیستم میکروسوزن متورم‌کننده امکان برداشتن بدون درد مایع را فراهم می‌کند در حالی که سوزن‌های متورم، احتمال آسیب ناشی از سوزن پس از نمونه‌گیری را از بین می‌برند.

تورم میکروسوزن‌ها منافذ و نانومجره‌هایی ایجاد می‌کند که به انتشار آسان‌تر عامل درمانی به داخل پوست کمک می‌کند. برخلاف پچ‌های سنتی که دارو را در سطح پوست نگه می‌دارند، میکروسوزن‌های متورم دارو را به طور مستقیم به سیستم گردش خون منتقل می‌کنند. ساختار متورم میکروسوزن‌ها می‌تواند مقدار قابل توجهی از دارو را ذخیره کند و به طور پیوسته آن را آزاد کند. تورم میکروسوزن‌ها به طور طبیعی درد و ناراحتی مرتبط با تزریق را کاهش می‌دهد.

مواد استفاده شده در آرایه‌های میکروسوزن

میکروسوزن‌ها ابزارهای ریزی هستند که برای نفوذ به لایه بالایی پوست (اپیدرم) استفاده می‌شوند. مواد مختلفی برای ساخت میکروسوزن‌ها به کار می‌رود تا متناسب با کاربردهای خاص آن‌ها باشد. در این بخش به برخی از این مواد اشاره می‌کنیم:

انتخاب مواد مناسب برای ساخت میکروسوزن‌ها بر اساس نوع کاربرد و ویژگی‌های مورد نظر صورت می‌گیرد. برخی از مواد رایج عبارتند از:

⁹ Needle stick injury

مواد پلیمری^{۱۰}

پلیمرها جایگزین مناسبی برای مواد دیگر در ساخت میکروسوزن‌ها هستند. آن‌ها زیست‌تطبیق‌پذیری عالی، سمیت کم و هزینه پایینی دارند (۴۰). با این حال، آن‌ها همچنین استحکام کمتری نسبت به سیلیکون و فلزات دارند (۴۱). پلیمرها معمولاً در تولید آرایه‌های میکروسوزن قابل حل و تشکیل دهنده هیدروژل (۲۷)، آرایه‌های میکروسوزن توپر، روکش‌دار و توخالی به کار می‌روند (۶). انواع مختلفی از داروها با استفاده از میکروسوزن‌های زیست تخریب‌پذیر به پوست اعمال شده‌اند (۴۲).

پلیمرهایی مانند پلی لاکتیک اسید^{۱۱} (PLA) و پلی آنیدرید مالفتیک^{۱۲} (PMA) به دلیل انعطاف‌پذیری، زیست‌سازگاری و سهولت در تولید، برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن‌های توپر و حل‌شدنی مناسب هستند (۲۳).

مواد فلزی

فلزاتی مانند فولاد ضد زنگ و تیتانیوم استحکام و هدایت بالایی دارند و برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن‌های توخالی و تزریقی مناسب هستند. با این حال، هزینه تولید بالاتر و احتمال واکنش‌های التهابی از معایب استفاده از فلزات است. از فلزات به دلیل داشتن ویژگی‌های خوب زیست‌تطبیقی و مکانیکی در ساخت میکروسوزن‌ها استفاده می‌شود (۴۳). فلزات استحکام کششی و مقاومت تسلیم بالایی دارند. در مقایسه با سیلیکون، فلزات قوی‌تر و شکستن آن‌ها دشوارتر است (۲۳). اولین فلزی که در ساخت

میکروسوزن به کار رفت، استیل ضدزنگ و پس از آن تیتانیوم بود. با وجود توانایی نفوذ میکروسوزن‌های فلزی به پوست، استفاده از آن‌ها ممکن است باعث واکنش آلرژیک شود (۴۴).

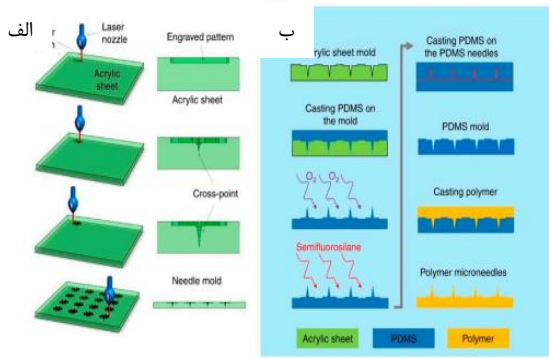
مواد سیلیکونی^{۱۳}

اولین میکروسوزن‌ها در دهه ۱۹۹۰ از جنس سیلیکون ساخته شدند (۴۵). سیلیکون مزایای زیادی نسبت به مواد دیگر دارد، از جمله انعطاف‌پذیری ذاتی آن که امکان ساخت آسان میکروسوزن‌ها با شکل و اندازه دلخواه را فراهم می‌کند. از سیلیکون برای ساخت میکروسوزن‌های توپر، توخالی و روکش‌دار استفاده می‌شود (۶). با وجود این، استفاده از سیلیکون محدودیت‌هایی هم دارد، از جمله زمان‌بر بودن ساخت (۴۶)، هزینه بالا (۳) و احتمال ایجاد شکستگی در پوست (۴۷). سیلیکون انعطاف‌پذیر، زیست‌سازگار و دارای هدایت الکتریکی مناسبی است و برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن‌های هوشمند و حسگرهای زیستی کاربرد دارد.

مواد سرامیکی

به دلیل خواص شیمیایی عالی و مقاومت در برابر فشار، از مواد سرامیکی مانند آلومینا برای ساخت میکروسوزن استفاده شده است (۴۸). با این حال، آلومینا در مقایسه با سایر مواد استحکام کششی پایین‌تری دارد. سولفات کلسیم دی‌هیدرات و فسفات کلسیم دی‌هیدرات انواع دیگری از سرامیک‌های مورد استفاده در ساخت میکروسوزن‌ها هستند (۱۸). برای ساخت میکروسوزن با استفاده از مواد سرامیکی می‌توان از تکنیک میکرو قالب‌گیری استفاده کرد. این

¹³ Silicon-Based Materials¹⁰ Polymer-Based Materials¹¹ Poly Lactic Acid¹² Poly Maleic Anhydride



روش تولید انبوه با هزینه کم را ارائه می‌دهد (۴۹).
مطالعه‌ای که توسط بوستوروا و همکارانش انجام شد نشان داد که میکروسوزن‌های ساخته شده از آلومینا در صورت اعمال دستی روی پوست شکسته می‌شوند (۵۰).

روش‌های ساخت میکروسوزن

برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن روش‌های مختلفی وجود دارد. متداول‌ترین روش‌ها عبارتند از: لیزر، میکرو قالب‌گیری، ساخت افزایشی، قالب تزریق، حکاکی شیمیایی همسانگرد، میکروساخت سطحی/حجمی و تکنیفرمینگ-لیتوگرافی.

لیزر

لیزر برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن با برداشتن مواد از طریق تاباندن پرتو نور متمرکز روی بستر استفاده می‌شود. لیزرها برای پردازش مواد مختلف در ابعاد میکرو و نانو برای کاربردهای گوناگون به کار می‌روند (۵۱). انواع مختلفی از لیزر برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن مورد بررسی قرار گرفته‌اند، از جمله لیزر دی اکسید کربن (۵۲) (شکل ۴)، لیزر برانگیخته فرابنفش (۵۳) و لیزر فمتوثانیه (۵۴).

روش لیزر برای ساخت میکروسوزن‌ها سریع و مؤثر در نظر گرفته می‌شود. مدت زمان لازم برای برخورد پرتو لیزر به نقطه ذوب در ورق ماده، ۱۰ تا ۱۰۰ نانوثانیه است (۴۰). همچنین می‌توان از لیزر برای شکل‌دهی به هر نوع فلزی استفاده کرد. این روش با اثرات حرارتی در سطح برش همراه است که منجر به تغییر ساختار و خواص مکانیکی میکروسوزن می‌شود (۵۵). این امر می‌تواند منجر به عوارض ناخواسته‌ای در میکروسوزن‌ها مانند ترک خوردن یا کاهش مقاومت به خستگی شود (۵۶).

شکل (۴): فرآیند ساخت قالب میکروسوزن: الف) از یک برش لیزری برای ساخت قالب میکروسوزن اکریلیک با استفاده از تکنیک خطوط متقاطع پیشنهادی استفاده شده است. ب) قالب اکریلیک برای ساخت قالب میکروسوزن پلی دی متیل سیلوکسان (PDMS) استفاده می‌شود که می‌تواند برای ساخت انواع مختلف میکروسوزن‌های پلیمری به کار رود (۵۲).

روش لیزر غیرتماسی است و گرمای کمی به بستر منتقل می‌کند (۵۷). با این حال، هزینه لیزر نسبت به سایر تجهیزات بیش‌تر است (۵۴). روش لیزر برای تولید انبوه مناسب نیست.

لیتوگرافی

از تکنیک لیتوگرافی برای انتقال الگوی اصلی اشکال هندسی به سطح یک بستر استفاده می‌شود (۵۸). لیتوگرافی نوری به دلیل کاربرد گسترده در زمینه میکروالکترونیک، عمدتاً برای انتقال الگو استفاده می‌شود. سایر تکنیک‌هایی مانند میکروالکترونیک و میکروماشینکاری از لیتوگرافی به عنوان اولین مرحله در ساخت میکروسوزن استفاده می‌کنند (۶). لیتوگرافی نیازمند پردازش دقیق فتوریست (رزین حساس به نور) است این تکنیک تقریباً سهم ۳۰ تا ۳۵ درصدی در هزینه‌های ساخت مدارهای مجتمع دارد (۵۹).

لیتوگرافی توانایی ایجاد محصولات از مواد مختلفی مانند شیشه، فلز، سرامیک و پلاستیک را دارد (۶۰). همچنین هندسه‌های دقیق و دیواره‌های جانبی صاف

فعال ریخته می‌شود (۴۴) (شکل ۶). میکروقالب‌گیری روشی باصرفه در نظر گرفته می‌شود و برای تولید انبوه به کار می‌رود (۶۲). میکروقالب‌گیری به طور معمول با مواد پلیمری برای ساخت میکروسوزن استفاده می‌شود (۶۳). پلی‌دی‌متیل‌سیلوکسان^{۱۴} (PDMS) در تکنیک‌های میکروقالب‌گیری دارای چندین مزیت مانند کم‌هزینه بودن، سهولت استفاده، انرژی سطحی پایین و پایداری حرارتی است (۳۳). محدودیت‌های مرتبط با این تکنیک، مشکلات مربوط به کنترل عمق نفوذ، ظرفیت بارگذاری دارو و رفتار مکانیکی پلیمر است (۶۳).

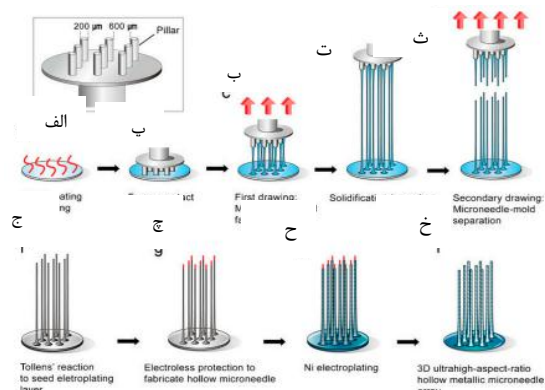
قالب تزریق

قالب تزریق روش دیگری برای ساخت میکروسوزن است. فرآیند ساخت میکروسوزن با استفاده از قالب تزریق و تکنیک برجسته‌سازی گرم در شکل ۶ نشان داده شده است.

لرنولد و همکاران از پلی‌کربنات^{۱۵} (PC) برای ساخت آرایه 4×4 میکروسوزن توخالی پلیمری استفاده کردند (۶۴). این میکروسوزن‌ها در برابر نیروی بالا مقاوم بودند و برای چندین بار تزریق بدون کند شدن سوزنی شکل، قابل استفاده بودند. مطالعه دیگری با استفاده از فرآیند قالب‌گیری تزریقی میکرو، یک میکروسوزن توپر ساخت (۶۵). این سوزن‌ها می‌توانستند مولکول‌های با وزن مولکولی بالا و دوستدار آب را منتقل کنند.

سامورا و همکاران یک میکروسوزن پلیمری را با قالب‌گیری پلاستیک ساختند (۶۶). از این سوزن‌ها برای نفوذ موفقیت‌آمیز به ران مرغ تازه و جگر گاو

را تولید می‌کند (۵۴) (شکل ۵). با این حال، این تکنیک نیازمند یک مرکز پیشرفته (اتاق تمیز) و زمان تولید طولانی است.



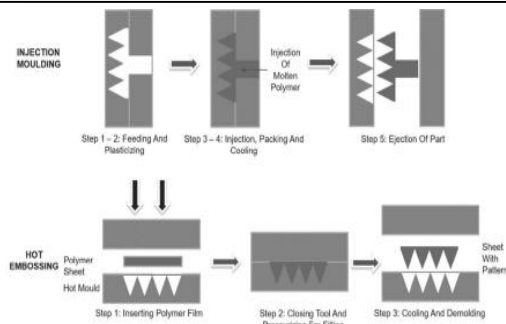
شکل (۵): لیتوگرافی کششی برای ساخت میکروسوزن فوق بلند با نسبت ابعاد بالا. یک سیستم کششی با ستون‌های الگودار برای لیتوگرافی کششی را نشان می‌دهد. از مته‌های استیل با قطر ۲۰۰ میکرومتر و طول ۳ میلی‌متر به عنوان ستون استفاده شده و در یک آرایه ۳ در ۳ روی قاب PDMS ثابت شده‌اند. (الف) رزین حساس به نور SU-8 2050 با روش پوشش چرخشی روی سطح قرار داده شده و سرد می‌شود. (ب) پس از تماس رزین با ستون الگودار، لیتوگرافی کششی انجام می‌شود. (پ) کشش باعث ایجاد یک پل مخروطی شکل کشیده بین زیرلایه و ستون می‌شود. (ت) قالب میکروسوزن موردنظر برای ایجاد یک ساختار سخت، پخت می‌شود. (ث) جداسازی پل ریزساختار سه‌بعدی، یک قالب میکروسوزن توپر ایجاد می‌کند. (ج) رسوب شیمیایی روی قالب‌های میکروسوزن توپر. (چ) قسمت بالایی قالب میکروسوزن با ماده بدون جریان الکتریسیته پوشانده می‌شود. (ح) آبکاری نیکل روی قالب‌های میکروسوزن توپر رسانا. (خ) آرایه میکروسوزن فلزی توخالی با حذف رزین حساس به نور و پوشش محافظ ایجاد می‌شود. (۶۱).

میکروقالب‌گیری

فرآیند میکروقالب‌گیری شامل تکثیر قالب اصلی است. قالب با محلولی حاوی پلیمر و مواد دارویی

¹⁵ Polycarbonate

¹⁴ Polydimethylsiloxane



شکل (۷): مراحل فرآیند قالب‌گیری تزریقی استاندارد و برجسته‌سازی گرم مرحله‌ای و تکرارشونده (۶۷).

چاپ سه بعدی

چاپ سه بعدی (ساخت افزایشی) در سال‌های اخیر به عنوان روشی برای تولید آرایه‌های میکروسوزن مورد توجه زیادی قرار گرفته است. چاپگر سه بعدی با قرار دادن لایه‌های پی در پی مواد موردنظر، یک شیء را می‌سازد. در سال‌های اخیر، فناوری چاپ سه بعدی در صنعت تجهیزات پزشکی، به ویژه برای ساخت ایمپلنت‌های مهندسی بافت، به سرعت در حال پیشرفت است (۷۱-۶۸).

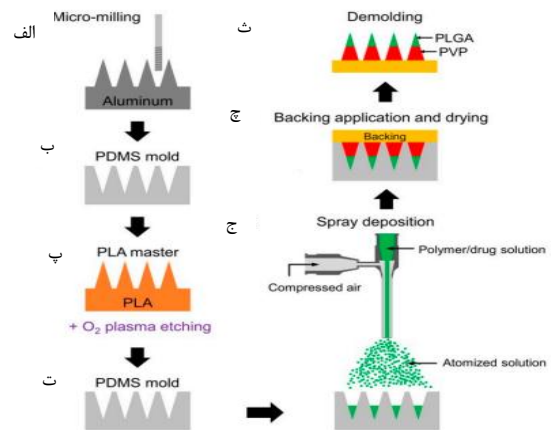
در سال ۲۰۱۹، جانسون و همکارانش برای اولین بار با استفاده از یک چاپگر سه بعدی تجاری، قالب اصلی میکروسوزن را ساختند (۱۴). کریگر و همکاران، روشی دو مرحله‌ای به نام «چاپ و پر کردن» را برای ساخت قالب میکروسوزن معرفی کردند (شکل ۷) (۱۷). همچنین مطالعه دیگری از تکنیک استریلیتوگرافی برای ساخت پیچ‌های میکروسوزن استفاده کرده است (۷۲).

یکی از مزایای استفاده از چاپگرهای سه بعدی برای ساخت آرایه‌های میکروسوزن، انعطاف‌پذیری در پارامترهای طراحی و زمان کوتاه‌تر پردازش است (۱۴).

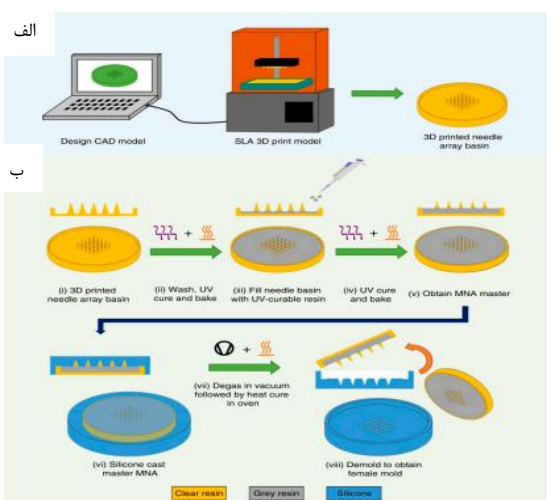
استفاده شد و حدود ۰/۰۴ میکرولیتر مایع از این بافت‌ها کشیده شد. روش پیشنهادی امکان تولید انبوه میکروسوزن‌ها با هزینه کم را فراهم می‌کند.

قالب‌گیری تزریقی میکرو همچنین هنگامی که جداسازی مرحله نرم‌سازی و تزریق مذاب پلیمری انجام شود، قابلیت تکرارپذیری بالا، دوز دقیق و سرعت جریان تزریق بالا را ارائه می‌دهد (۳۴).

محدودیت استفاده از تکنیک قالب تزریق، کنترل حجم تزریق کم به دلیل اندازه رایج مارپیچ که تقریباً ۱۵ تا ۱۵۰ میلی‌متر است و هزینه اولیه بالای تجهیزات است (۶۸).



شکل (۶): فرآیند کلی ساخت میکروسوزن‌های چند لایه: (الف) ساخت الگوی اصلی آلومینیومی با استفاده از میکرو فرز. (ب) تکثیر قالب PDMS از روی الگو. (پ) ساخت الگوی اصلی PLA با استفاده از میکرومولینگ و تیز کردن نوک با پلاسما اکسیژن. (ت) تکثیر قالب PDMS از روی الگوی اصلی PLA. (ث) پاشش محلول پلیمری حاوی دارو برای پر کردن حفره قالب. میکروسوزن چندلایه با رسوب متوالی محلول‌های پلیمری شکل می‌گیرد. (ج) اعمال لایه پشتیبان (زرد) روی قالب و خشک کردن در دمای اتاق برای جامد شدن پلیمر. (چ) خارج کردن آرایه میکروسوزن چندلایه جامد شده از قالب. رنگ سبز و قرمز به ترتیب نشان‌دهنده لایه‌های PLGA و PVP هستند (۶۳).



شکل (۸): بررسی اجمالی روش ساخت “چاپ و پر کردن” (الف) طراحی حوضه آرایه سوزن، سپس چاپ سه بعدی طرح با استفاده از چاپگر. (ب) روش ساخت قالب اصلی میکروسوزن قابل پر کردن (i) برداشتن حوضه آرایه سوزن چاپ سه بعدی شده؛ (ii) شستشو به دنبال عمل آوری UV و پخت حوضه آرایه سوزن چاپ شده؛ (iii) پر کردن حوضه آرایه سوزن با رزین با UV؛ (iv) دومین عمل آوری UV و پخت؛ (v) به دست آوردن قالب اصلی آرایه‌های میکروسوزن؛ (vi) ریخته‌گری سیلیکونی قالب اصلی آرایه‌های میکروسوزن؛ (vii) قالب سیلیکونی خلا زدایی شده و سپس در فر با گرما پخت می‌شود؛ (viii) جدا کردن از قالب برای به دست آوردن قالب قابل استفاده میکروسوزن (۱۷).

یک میکروسوزن جامد برای انتقال پروتئین آنتی‌ژن به پوست خوکچه هندی بدون مو استفاده شد (۷۶). از میکروسوزن‌های جامد سیلیکونی و فلزی برای انتقال کالسیئین (۷۷)، و انسولین (۳۰) استفاده شده است. علاوه بر این، از میکروسوزن‌ها برای نفوذ از راه پوست برای داروهای مختلفی مانند ایبوپروفن، کتوپروفن و پاراستامول استفاده شده است (۷۸). داروهای دیگری که از طریق میکروسوزن‌ها منتقل می‌شوند شامل اسید L-آسکوربیک، ریوفلاوین، آسپرین، پیلوکارپین، لیدوکائین هیدروکلراید، کتوپروفن و گلیسرول هستند (۷۹). با وجود اینکه در

کاربردهای میکروسوزن

میکروسوزن‌ها توجه زیادی را از سوی محققان، دانشمندان و فعالان صنعت به خود جلب کرده‌اند. مطالعات متعددی وجود دارد که پتانسیل و توانایی استفاده از میکروسوزن‌ها را در زمینه‌های مختلف نشان داده است. این زمینه‌ها شامل موارد زیر هستند:

انتقال دارو از طریق پوست

یکی از مهم‌ترین کاربردهای آرایه‌های میکروسوزن‌ها، استفاده از آن‌ها برای انتقال دارو به بدن از طریق پوست است. این روش با ایجاد منافذ میکروسکوپی در پوست، مسیر جدیدی را برای انتقال دارو به جریان خون فراهم می‌کند. اولین کاربرد میکروسوزن برای انتقال دارو در سال ۱۹۹۸ با استفاده از یک میکروسوزن سیلیکونی جامد بود (۱۱). از یک پیچ میکروسوزن قابل حل برای انتقال هورمون رشد انسانی به منظور انتقال از راه پوست به پوست موش بدون مو استفاده شد (۷۳). یک پیچ میکروسوزن قابل حل حاوی کافئین برای کنترل وزن موش‌های چاق و به عنوان راهکاری برای درمان چاقی مورد استفاده قرار گرفت (۷۴). اولین کاربرد میکروسوزن برای انتقال دارو در سال ۱۹۹۸ با استفاده از یک میکروسوزن سیلیکونی جامد بود (۱۱). از یک پیچ میکروسوزن قابل حل برای انتقال هورمون رشد انسانی به منظور انتقال از راه پوست به پوست موش بدون مو استفاده شد (۷۳). یک پیچ میکروسوزن قابل حل حاوی کافئین برای کنترل وزن موش‌های چاق و به عنوان راهکاری برای درمان چاقی مورد استفاده قرار گرفت (۷۴). از یک پیچ میکروسوزن روکش‌دار برای انتقال کلسیتونین ماهی آزاد استفاده شد (۷۵).

اکثر مطالعات از آرایه میکروسوزن برای انتقال دارو به پوست موش، خوک و انسان استفاده شده است، مطالعات دیگری نیز وجود داشتند که تزریق میکروسوزن به ران مرغ (۸۰) و بافت مغز (۸۱) را با موفقیت نشان دادند.

واکسیناسیون و ایمنی سازی

انقلاب در روش‌های واکسیناسیون با آرایه‌های میکروسوزن‌ها روشی نوین و کارآمد برای تحریک سیستم ایمنی بدن. واکسن‌های حاوی آنتی‌ژن‌های ضعیف شده یا غیرفعال عوامل بیماری‌زا، می‌توانند از طریق آرایه‌های میکروسوزن‌ها وارد لایه‌های بالایی پوست شوند. این امر باعث تحریک سیستم ایمنی بدن و ایجاد پاسخ ایمنی مناسب می‌شود.

میکروسوزن‌های قابل حل نوع رایجی از میکروسوزن‌هایی است که برای انتقال واکسن استفاده می‌شود. این میکروسوزن‌ها به گونه‌ای طراحی شده‌اند که پس از تزریق واکسن در پوست، به طور کامل حل شده و جذب بدن می‌شوند. مزایای استفاده از میکروسوزن‌های قابل حل بسیار چشمگیر است. این میکروسوزن‌ها نه تنها به طور قابل توجهی درد ناشی از تزریق را کاهش می‌دهند، بلکه خطر عفونت را نیز به حداقل می‌رسانند. همچنین، از آنجایی که این میکروسوزن‌ها در بدن حل می‌شوند، نیازی به جمع‌آوری و دفع زباله‌های پزشکی خطرناک نیست.

هنگامی که میکروسوزن‌ها حاوی واکسن به پوست نفوذ می‌کنند، سیستم ایمنی بدن را فعال کرده و باعث تولید آنتی‌بادی‌های خاصی می‌شود که در برابر عامل بیماری‌زا محافظت می‌کنند. علاوه بر واکسیناسیون، از میکروسوزن‌های قابل حل می‌توان برای درمان برخی بیماری‌های پوستی، دارورسانی موضعی و مهندسی

بافت نیز استفاده کرد (۸۲). از میکروسوزن‌های قابل حل برای انتقال واکسن‌های مالاریا، دیفتتری (۸۳)، آنفلوانزا (۸۴)، هپاتیت B (۸۵)، HIV (۸۶) و فلج اطفال (۸۷) استفاده شده است.

اگرچه از میکروسوزن‌های قابل حل بیشتر برای انتقال واکسن استفاده می‌شود، از آرایه‌های میکروسوزن روکش‌دار نیز با موفقیت برای واکسیناسیون استفاده شده است (۶). مطالعه‌ای با استفاده از یک روش واکسیناسیون ساده، ایمن و سازگار برای تقویت سیستم ایمنی خوک‌ها با تجویز واکسن باسیل با استفاده از یک میکروسوزن متخلخل انجام شد (۸۸). مطالعه دیگری با موفقیت پروتئین ویروس هپاتیت C را در واکسن DNA روکش شده روی میکروسوزن کدگذاری کرد (۸۹). این میکروسوزن به طور موثری برای لئوسیت‌های T سیتوتوکسیک خاص در موش‌ها آماده‌سازی اولیه انجام داد. علاوه بر این، یک میکروسوزن روکش‌دار حاوی آنتی‌ژن ویروس آنفلوانزا برای واکسیناسیون در موش‌ها حمل می‌کرد (۹۰).

از میکروسوزن‌های توخالی برای انتقال واکسن آنتراکس با آنتی‌ژن محافظتی نو ترکیب به خرگوش به جای تزریق معمولی استفاده شده است (۹۱). یک میکروسوزن توخالی برای واکسیناسیون علیه پلاک در مدل موش ارزیابی شد (۹۲). کارآزمایی بالینی انجام شده روی انسان با استفاده از میکروسوزن توخالی با واکسن آنفلوانزا، نتایج مشابهی را با سیستم ایمنی در مقایسه با تزریق عضلانی نشان داد (۹۳). استفاده از میکروسوزن‌ها برای واکسیناسیون می‌تواند به ویژه در کشورهای در حال توسعه که با چالش‌هایی مانند

کاربردهای آرایشی و پوستی

میکروسوزن‌ها به طور گسترده در کاربردهای آرایشی مانند درمان پوست و رشد مو مورد استفاده قرار گرفته‌اند (شکل ۹).

بهبود نفوذ داروهای موضعی: برخی از داروهای موضعی با مشکل نفوذ به لایه‌های زیرین پوست روبرو هستند. میکروسوزن‌ها می‌توانند با ایجاد منافذ موقت در پوست، به نفوذ بهتر این داروها کمک کنند.

کیم و همکارانش یک پیچ میکروسوزن قابل حل مبتنی بر اسید هیالورونیک برای انتقال درون‌آستانه‌ای اسید آسکوربیک و رتینیل رتینوات (ویتامین A) توسعه دادند (۱۰۰). کومار و همکارانش با استفاده از یک میکروسوزن جامد، افزایش انتقال موضعی (برای کاهش موهای زائد صورت) را به صورت آزمایشگاهی و درون‌تنظیمی نشان دادند (۱۰۱). علاوه بر این، فناوری میکروسوزن توانست دو بیمار مبتلا به آلوپسی (ریزش موی سکه‌ای) را درمان کند (۱۰۲). این بیماران پس از درمان، رشد مو را تجربه کردند. کارآزمایی‌های بالینی موثری با استفاده از میکروسوزن بر روی جای زخم‌های فرورفته صورت (۱۰۳)، جای زخم‌های فرورفته آکنه (۱۰۴) و جای زخم‌های سوختگی هیپرتروفیک (۱۰۵) انجام شده است.

تحریک کلاژن سازی: میکروسوزن‌ها می‌توانند با ایجاد میکرو آسیب‌های کنترل شده در پوست، بدن را به تولید کلاژن بیش‌تر تحریک کنند. کلاژن، پروتئینی است که باعث استحکام و جوانی پوست می‌شود. میکروسوزن‌ها به عنوان یک درمان مؤثر برای کاربردهای آرایشی مرتبط با پیری، ضایعات پوستی، ویتیلیگو (لک و پیس) و چین و چروک در نظر گرفته می‌شوند (۹۹). با افزایش تقاضا برای محصولات

کمبود نیروی انسانی متخصص در مراکز درمانی روبرو هستند، مفید باشد.

تشخیص بیماری

تشخیص بیماری و اثربخشی درمان را می‌توان از طریق چندین روش تثبیت‌شده برای سنجش زیستی که نمونه‌هایی از مایعات بدن را برای ارزیابی و نظارت بر شرایط سلامتی جمع‌آوری می‌کنند، انجام داد. روش‌های فعلی می‌توانند دردناک باشند، نیازمند تکنیک‌های تخصصی، تجهیزات اختصاصی و پرسنل پزشکی حرفه‌ای هستند (۹۴). با این حال، فناوری میکروسوزن راه‌حلی برای سنجش زیستی با تجربه بدون درد و اجرای ساده ارائه می‌دهد (۹۴).

میکروسوزن‌های توخالی توانایی تشخیص چندین بیماری مانند دیابت (۳۹) و آلزایمر (۹۵) را دارند. یکی دیگر از کاربردهای میکروسوزن‌ها، پایش سلامت بیمار است. برای مثال، از یک میکروسوزن توخالی شیشه‌ای می‌توان برای بررسی سطح گلوکز خون استفاده کرد (۹۶). علاوه بر این، اوماهونی و همکارانش، سیستم میکروسوزن را برای بهینه‌سازی سیگنال نوار قلب پیشنهاد کردند (۹۷). یک آنزیم مبتنی بر میکروسوزن برای اندازه‌گیری الکل در مایع میان‌بافتی مصنوعی به کار گرفته شد (۹۸). میکروسوزن‌ها با نانوذرات توانستند نشانگرهای زیستی را در مراحل اولیه آرتروز تشخیص دهند (۹۹). از میکروسوزن‌ها به عنوان حسگر برای پراکسید هیدروژن، لاکتات، اکسیژن محلول و گلوتامات استفاده شده است (۷۹).

کنترل دقیق عمق نفوذ سوزن‌ها با توجه به ضخامت و ویژگی‌های مختلف پوست افراد، همچنان یک چالش به شمار می‌رود.

ایجاد دردهای خفیف^{۱۶}: اگرچه نفوذ آرایه‌های میکروسوزن نسبت به سوزن‌های تزریق سنتی بدون درد کم‌تری دارد، اما در برخی موارد ممکن است دردهای خفیفی ایجاد شود. به خصوص در کاربردهایی مانند واکسیناسیون کودکان، به حداقل رساندن هرگونه ناراحتی اهمیت دارد (۱۷).

ایمنی و سازگاری با بدن: مواد مورد استفاده در ساخت آرایه‌های میکروسوزن باید از نظر ایمنی زیستی با بدن سازگار باشند و کم‌ترین واکنش التهابی را ایجاد کنند. همچنین، فرآیند استریل‌سازی آرایه‌های میکروسوزن نیز برای جلوگیری از عفونت اهمیت دارد (۱۸). مدت زمان بسته شدن کانال‌های ایجاد شده توسط سوزن پس از سوراخ شدن پوست، برای سوزن‌های جامد معمولی چند ساعت است، اما در مورد سیستم‌های قابل حل/متورم‌کننده اوضاع می‌تواند پیچیده‌تر شود. در این موارد، ممکن است باقی‌مانده‌های پلیمر حل نشده باقی بماند و همچنان از سد پوست عبور کند. بسته شدن سریع میکروکانال‌های ایجاد شده توسط سوزن، بدون شک عامل مهمی در به حداقل رساندن عفونت است، اما این امر می‌تواند تحت تأثیر عدم حل شدن یا حذف کامل میکروسوزن‌های متورم‌کننده قرار گیرد.

تولید انبوه: در حال حاضر، برخی از روش‌های ساخت آرایه‌های میکروسوزن هزینه بر هستند و برای تولید انبوه و کاهش قیمت نهایی محصول مناسب نیستند

آرایشی، میکروسوزن‌ها (پیچ‌ها و غلتک‌ها) در آینده پتانسیل بالایی دارند (۸۶).



شکل (۹): رشد مجدد سریع‌تر مو در گروه تحت درمان با میکرونیدلینگ بعد از یک هفته (۱۰۶).

چالش‌ها و مسیرهای آینده آرایه‌های میکروسوزن

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه فناوری میکروسوزن، همچنان چالش‌هایی برای استفاده گسترده‌تر از این فناوری وجود دارد. در این بخش به برخی از مهم‌ترین چالش‌ها و مسیرهای آینده آرایه‌های میکروسوزن اشاره می‌کنیم:

چالش‌ها

کنترل عمق نفوذ: نفوذ آرایه‌های میکروسوزن به عمق مناسب پوست برای رساندن دارو به لایه هدف، از اهمیت بالایی برخوردار است (۱۰۷). با این حال،

¹⁶ Mild Pain

واکسن انجام داده‌اند. با این حال، چالش آینده، ساخت میکروسوزن‌هایی است که توانایی انتقال مولکول‌های درشت با وزن مولکولی بالا و آب‌دوستی زیاد را داشته باشند (۱۰۹). سایر مشکلات مرتبط با استفاده از میکروسوزن برای انتقال دارو، تحریک، آلرژی پوستی و قرمزی هستند (۱۸). ابزارهای مختلف میکروسوزن مانند درمارولر^{۱۹} در بازار موجود است، با این حال هنوز هیچ میکروسوزنی از جنس پلیمر زیست تخریب‌پذیر به بازار عرضه نشده است (۱۱۰). علاوه بر این، در حال حاضر هیچ میکروسوزنی وجود ندارد که بتواند محصولات پروتئینی را وارد بدن کند (۱۱۱). با تلاش‌های محققان در جهت رفع چالش‌های موجود و توسعه مسیرهای آینده، انتظار می‌رود که آرایه‌های میکروسوزن در آینده نقشی پررنگ‌تر در حوزه پزشکی و درمان بیماری‌ها ایفا کنند.

نتیجه‌گیری

آرایه‌های میکروسوزن ابزارهای نوظهوری هستند که با نفوذ به لایه‌های بالایی پوست، پتانسیل بالایی را برای کاربردهای مختلف در حوزه پزشکی و زیبایی به ارمغان آورده‌اند. این ریزساختارها از سوزن‌های ریزی تشکیل شده‌اند که با مواد مختلفی مانند پلیمرها، فلزات و مواد زیست تخریب‌پذیر ساخته می‌شوند.

این مقاله، مروری جامع بر فناوری آرایه‌های میکروسوزن ارائه کرد. در بخش‌های ابتدایی، به معرفی کلی آرایه‌های میکروسوزن، تاریخچه توسعه و انواع آن‌ها پرداخته شد. در ادامه، کاربردهای متنوع آرایه‌های میکروسوزن در انتقال دارو از طریق پوست،

(۱۰۸). توسعه روش‌های تولید اقتصادی مقرون به صرفه از اهمیت بالایی برخوردار است.

مسیرهای آینده

آرایه‌های میکروسوزن هوشمند: یکی از مسیرهای آینده آرایه‌های میکروسوزن، توسعه نسل جدیدی از آرایه‌های میکروسوزن‌های هوشمند است. این آرایه‌های میکروسوزن‌ها می‌توانند بر روی عمق نفوذ سوزن و میزان انتشار دارو در بدن نظارت داشته باشند. همچنین، این آرایه‌های میکروسوزن می‌توانند با حسگرهای زیستی ترکیب شده و اطلاعاتی را در مورد وضعیت سلامتی فرد جمع‌آوری کنند. آرایه‌های میکروسوزن چند منظوره^{۱۷}: نسل جدیدی از آرایه‌های میکروسوزن در حال توسعه هستند که علاوه بر قابلیت انتقال دارو، می‌توانند برای نمونه برداری از مایعات بدن یا اهداف تشخیصی مورد استفاده قرار گیرند.

آرایه‌های میکروسوزن با قابلیت تجزیه زیستی^{۱۸} آرایه‌های میکروسوزنی که پس از انجام وظیفه خود در بدن به تدریج تجزیه می‌شوند، می‌تواند باعث کاهش مشکلات زیست محیطی ناشی از دفع آرایه‌های میکروسوزن استفاده شده گردد.

شخصی سازی آرایه‌های میکروسوزن: با در نظر گرفتن ویژگی‌های فردی بیماران مانند ضخامت پوست و نوع بیماری، می‌توان آرایه‌های میکروسوزن شخصی سازی شده طراحی کرد که اثربخشی درمان را افزایش دهند.

مطالعات مختلف، آزمایش‌های درون‌تنظیمی را بر روی میکروسوزن‌های ساخته‌شده برای انتقال دارو و

¹⁹ Dermaroller

¹⁷ Multifunctional MNAs

¹⁸ Biodegradable MNAs

and fertilization of the echinoderm egg. *Biol. Bull.* 41, 318–350.

[6] Larraneta, E., Lutton, R.E.M., Woolfson, A.D., Donnelly, R.F., 2016, *Microneedle Arrays As Transdermal and Intradermal Drug Delivery Systems: Materials Science, Manufacture and Commercial Development*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 104, 1-32

[7] Gerstel, M.S., Place, V.A., 1976, *Drug Delivery Device*. U.S. Patent US3964482A, 22 June, 3, 964, 482.

[8] Reed, M., Lye, W.-K., 2004, *Microsystems for Drug and Gene Delivery*. *Proc. IEEE*, 92, 56–75.

[9] Prausnitz, M.R., Langer, R., 2009, *Transdermal drug delivery*. *Natl. Inst. Health* 2009, 26, 1261–1268.

[10] Orentreich, D.S., Orentreich, N., 1995, *Subcutaneous Incisionless (Subcision) Surgery for the Correction of Depressed Scars and Wrinkles*. *Dermatol. Surg.*, 21, 543–549.

[11] Henry, S., McAllister, D.V., Allen, M.G., Prausnitz, M.R., 1998, *Microfabricated Microneedles: A Novel Approach to Transdermal Drug Delivery*. *J. Pharm. Sci.*, 87, 922–925.

[12] Prausnitz, M.R., 2004, *Microneedles for transdermal drug delivery*. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 56, 581–587.

[13] Dang, N., Liu, T.Y., Prow, T.W., 2017, *Nano-and Microtechnology in Skin Delivery of Vaccines*. In *Micro and Nanotechnology in Vaccine Development*; William Andrew Publishing: Norwich, NY, USA.

[14] Johnson, A.R., Procopio, A.T., 2019, *Low cost additive manufacturing of microneedle masters*. *3D Print. Med*, 5, 2.

[15] Krieger, K.J., Bertollo, N., Dangol, M., Sheridan, J.T., Lowery, M.M., O’Cearbhaill, E.D., 2019, *Simple and customizable method for fabrication of high-aspect ratio microneedle molds using low-cost 3D printing*. *Microsyst. Nanoeng.* 5, 42.

[16] Haj-Ahmad, R., Khan, H., Arshad, M.S., Rasekh, M., Hussain, A., Walsh, S., Li, X., Chang, M.-W., Ahmad, Z., 2015, *Microneedle Coating Techniques for Transdermal Drug Delivery*. *Pharmaceutics*; 7:486–502.

[17] Wang, B.Z., Gill, H.S., He, C., Ou, C., Wang, L., Wang, Y.-C., Feng, H., Zhang, H., Prausnitz, M.R., Compans, R.W., 2014,

واکسیناسیون، درمان‌های پوستی و زیبایی مورد بررسی قرار گرفت.

تحقیقات در زمینه آرایه‌های میکروسوزن همچنان در حال پیشرفت است و دانشمندان بر روی توسعه نسل جدیدی از آرایه‌های میکروسوزن با قابلیت‌های بیش‌تر تمرکز کرده‌اند. برخی از مسیرهای آینده این فناوری شامل ۱- توسعه آرایه‌های میکروسوزن هوشمند با قابلیت کنترل نفوذ و انتشار دارو ۲- طراحی آرایه‌های میکروسوزن چند منظوره برای انتقال دارو، نمونه‌برداری و تشخیص بیماری ۳- ساخت آرایه‌های میکروسوزن زیست تخریب پذیر دوستدار محیط زیست ۴- شخصی سازی آرایه‌های میکروسوزن بر اساس ویژگی‌های فردی بیماران، است. چالش‌هایی مانند کنترل دقیق عمق نفوذ، ایجاد دردهای خفیف، هزینه بالای تولید و مسائل ایمنی همچنان وجود دارد. با تلاش‌های پژوهشگران در جهت رفع این چالش‌ها، انتظار می‌رود که آرایه‌های میکروسوزن در آینده به روشی ایمن، موثر و کارآمد برای انتقال دارو، واکسیناسیون و درمان بیماری‌ها تبدیل شوند.

منابع

[1] Scheuplein, R.J., Blank, I.H., 1971, *Permeability of the skin*. *Physiol. Rev*, 51, 702–747.

[2] Singh, T., Mcmillan, H., Mooney, K., Alkilani, A., Donnelly, R., 2013, *Microneedles for drug delivery and monitoring*. *Microfluid. Devices Biomed. Appl.*, 185–230.

[3] Donnelly, R.F., Singh, T.R.R., Larraneta, E., McCrudd, M.T.C., 2018, *Microneedles for Drug and Vaccine Delivery and Patient Monitoring*; John Wiley and Sons, Incorporated: Hoboken, NJ, USA.

[4] Walsh, L., 2019, *Microneedling: A versatile and popular treatment option*. *J. Aesthetic Nurs.* 8, 280–284.

[5] Chambers, R., 1921, *Microdissection studies, III. some problems in the maturation*

- Photosensitizers and Precursors. *Photochem. Photobiol.*, 90, 641–647.
- [28] Mishra, R., Bhattacharyya, T., 2020, MEMS-based hollow microneedles for transdermal drug delivery. *Drug Deliv. Devices Ther. Syst.*, 325–344.
- [29] Zhang, P., Dalton, C., Jullien, G.A., 2009, Design and fabrication of MEMS-based microneedle arrays for medical applications. *Microsyst. Technol.*, 15, 1073–1082.
- [30] McAllister, D.V., Wang, P.M., Davis, S.P., Park, J.H., Canatella, P.J., Allen, M.G., Prausnitz, M.R., 2003, Microfabricated needles for transdermal delivery of macromolecules and nanoparticles: Fabrication methods and transport studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, 13755–13760
- [31] Khanna P., Luongo K., Strom, J.A., Bhansali, S., 2010, Axial and shear fracture strength evaluation of silicon microneedles. *Microsyst. Technol.*, 16:973–978.
- [32] Gittard, S., Chen, B., Xu, H., Ovsianikov A., Chichkov, B.N., Monteiro-Riviere, N.A., Narayan, R.J., 2013, The Effects of Geometry on Skin Penetration and Failure of Polymer Microneedles. *J. Adhes. Sci. Technol.*, 27:227–243.
- [33] Park, J.H., Allen, M.G., Prausnitz, M.R., 2005, Biodegradable polymer microneedles: Fabrication, mechanics and transdermal drug delivery. *J. Control. Release.*;104:51–66. doi: 10.1016/j.jconrel.2005.02.002.
- [34] Demir, Y.K., Akan, Z., Kerimoglu, O., 2013, Characterization of Polymeric Microneedle Arrays for Transdermal Drug Delivery. *PLoS ONE*, 8, e77289.
- [35] Rodgers, A.M., Cordeiro, A.S., Donnelly, R.F., 2019, Technology update: Dissolvable microneedle patches for vaccine delivery. *Med Devices*, 12, 379–398.
- [36] Guillot, A.J., Cordeiro, A.S., Donnelly, R.F., Montesinos, M.C., Garrigues, T.M., Melero, A., 2020, Microneedle-Based Delivery: An Overview of Current Applications and Trends. *Pharmaceutics*, 12, 569.
- [37] González-Vázquez, P., Larrañeta, E., McCrudden, M.T., Jarrahan, C., Rein-Weston, A., Quintanar-Solares, M., Zehring, D., McCarthy, H., Courtenay, A.J., Donnelly, R.F., 2017, Transdermal delivery of gentamicin using dissolving microneedle arrays for Microneedle delivery of an M2e-TLR5 ligand fusion protein to skin confers broadly cross-protective influenza immunity. *J. Control. Release.*;178:1–7. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.01.002.
- [18] Waghule, T., Singhvi, G., Dubey, S.K., Pandey, M.M., Gupta, G., Singh, M.; Dua, K., 2018, Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 109, 1249–1258.
- [19] Kim, Y.C., Park, J.H., Prausnitz, M.R., 2015, Microneedles for drug and vaccine delivery. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 5, 311–312.
- [20] Al-Zahrani, S., Zaric, M., McCrudden, C., Scott, C., Kissenpfennig, A., 2012, Donnelly R.F. Microneedle-mediated vaccine delivery: Harnessing cutaneous immunobiology to improve efficacy. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9: 541 – 550.
- [21] Jacoby, E., Jarrahan, C., Hull, H.F., Zehring, D., 2015, Opportunities and Challenges in Delivering influenza Vaccine by Microneedle Patch; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, p. 20892.
- [22] Norman, J.J., Arya, J.M., McClain, M.A., Frew, P.M., Meltzer, M.I., Prausnitz, M.R., 2014, 2014, Microneedle patches: Usability and acceptability for self-vaccination against influenza. *Vaccine*, 32:1856–1862.
- [23] Gardeniers, H.J.G.E., Lutge, R., Berenschot, E.J.W., de Boer, M.J., Yeshurun S.Y., Hefetz M., van't Oever, R., 2003, van den Berg A. Silicon micromachined hollow microneedles for transdermal liquid transport. *J. Microelectromech. Syst.* 2003; 12:855–862.
- [24] Cheung, K., Das, D.B., 2014, Microneedles for drug delivery: Trends and progress. *Drug Deliv.*, 23, 2338–2354.
- [25] Ita, K., 2015, Transdermal Delivery of Drugs with Microneedles-Potential and Challenges. *Pharmaceutics*, 7, 90–105.
- [26] Sanjay, S.T., Dou, M., Fu, G., Xu, F., Li, X., 2017, Controlled Drug Delivery Using Microdevices Sharma. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 25, 1032–1057.
- [27] Donnelly, R.F., Morrow, D.I.J., McCrudden, M.T.C., Alkilani, A.Z., Vicente-Pérez, E.M., O'Mahony, C., González-Vázquez, P., McCarron, P., Woolfson, A.D., 2014, Hydrogel-Forming and Dissolving Microneedles for Enhanced Delivery of

- on Demand: Rijeka, Croatia, Norderstedt, Germany.
- [49] Indermun, S., Luttge, R., Choonara, Y., Kumar, P., du Toit, L., Modi, G.; Pillay, V., 2014, Current advances in the fabrication of microneedles for transdermal delivery. *J. Control. Release*, 185, 130–138.
- [50] Bystrova, S., Luttge, R., 2011, Micromolding for ceramic microneedle arrays. *Microelectron. Eng.*, 88, 1681–1684.
- [51] Adarkwa, E.; Desai, S., 2016, Scalable Droplet Based Manufacturing Using In-Flight Laser Evaporation. *J. Nanoeng. Nanomanuf.*, 6, 87–92.
- [52] Nejad, H.R., Sadeqi, A., Kiaee, G., Sonkusale, S., 2018, Low-cost and cleanroom-free fabrication of microneedles. *Microsyst. Nanoeng.*, 4, 17073.
- [53] Chen, Y.T., Ma, K.J., Tseng, A.A., Chen, P.H., 2005, Projection ablation of glass-based single and arrayed microstructures using excimer laser. *Opt. Laser Technol.*, 37, 271–280.
- [54] Zheng, H., Lam, Y., Sundarraman, C., Tran, D., 2007, Influence of substrate cooling on femtosecond laser machined hole depth and diameter. *Appl. Phys. A*, 89, 559–563.
- [55] Lutton, R., Larrañeta, E., Kearney, M.C., Boyd, P., Woolfson, A., Donnelly, R.F., 2015, A novel scalable manufacturing process for the production of hydrogel-forming microneedle arrays. *Int. J. Pharm.*, 494, 417–429.
- [56] Zaied, M., Miraoui, I., 2013, Analysis of heat affected zone obtained by CO₂ laser cutting of low carbon steel (S235). In *AIP Conference Proceedings; American Institute of Physics: College Park, MD, USA*.
- [57] Cerami, L., Mazur, E., Nolte, S., Schaffer, C.B. (2013). *Femtosecond Laser Micromachining*. In: Thomson, R., Leburn, C., Reid, D. (eds) *Ultrafast Nonlinear Optics*. Scottish Graduate Series. Springer, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-319-00017-6_12.
- [58] Gaikwad, A., Desai, S., 2021, Molecular Dynamics Investigation of the Deformation Mechanism of Gold with Variations in Mold Profiles during Nanoimprinting. *Materials*, 14, 2548.
- [59] Plummer, J. D., Deal, M. D., & Griffin, P. B. (2000). *Silicon VLSI Technology: potential treatment of neonatal sepsis*. *J. Control. Release*, 265, 30–40.
- [38] Liu S., Jin M.N., Quan Y.S., Kamiyama F., Kusamori K., Katsumi H., Sakane T., Yamamoto, A., 2014, Transdermal delivery of relatively high molecular weight drugs using novel self-dissolving microneedle arrays fabricated from hyaluronic acid and their characteristics and safety after application to the skin. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 86:267–276.
- [39] Chang, H., Zheng, M., Yu, X., Than, A., Seeni, R.Z., Kang, R., Tian, J., Khanh, D.P., Liu, L., Chen, P., 2017, et al. A Swellable Microneedle Patch to Rapidly Extract Skin Interstitial Fluid for Timely Metabolic Analysis. *Adv. Mater.*; 29:1702243. doi: 10.1002/adma.201702243.
- [40] Jeggy, C. (2004). *Micro-Injection Moulding: From Process to Modelling* (p. 231). Presses Universitaires de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium.
- [41] Monteiro-Riviere, N. A. (2010). *Toxicology of the Skin* (p. 308). CRC Press, New York, NY, USA.
- [42] Yuan, W., Hong, X., Wu, Z., Chen, L., Liu, Z., Wu, F., Wei, L.L., 2013, Dissolving and biodegradable microneedle technologies for transdermal sustained delivery of drug and vaccine. *Drug Des. Dev. Ther.*, 7, 945–952.
- [43] Niinomi, M., Nakai, M., 2011, Titanium-Based Biomaterials for Preventing Stress Shielding between Implant Devices and Bone. *Int. J. Biomater.*, 836587.
- [44] Donnelly, A.D.W.R.F., Singh, T.R.R., Morrow, D.I.J., 2012, *Microneedle-Mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA.
- [45] Sharma, D., 2018, *Microneedles: An Approach in Transdermal Drug Delivery: A Review*. *PharmaTutor*, 6, 7–15.
- [46] Badilescu, S.; Packirisamy, M., 2016, *BioMEMS: Science and Engineering Perspectives*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA.
- [47] O'Mahony, C., 2014, Structural characterization and in-vivo reliability evaluation of silicon microneedles. *Biomed. Microdevices*, 16, 333–343.
- [48] Pignatello, R., 2011, *Biomaterials: Applications for Nanomedicine*; BoD–Books

- Additive Manufacturing (3d Printing). *Am. J. Appl. Sci.*, 16, 238–243.
- [72] Pere, C.P.P., Economidou, S.N., Lall, G., Ziraud, C., Boateng, J.S., Alexander, B.D., Lamprou, D., 2018, Douroumis, D. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. *Int. J. Pharm.*, 544, 425–432.
- [73] Lee, J.W., Choi, S.-O., Felner, E.I., Prausnitz, M.R., 2011, Dissolving Microneedle Patch for Transdermal Delivery of Human Growth Hormone. *Small*, 7, 531–539.
- [74] Dangol, M., Kim, S., Li, C.G., Lahiji, S.F., Jang, M., Ma, Y., Huh, I., Jung, H., 2017, Anti-obesity effect of a novel caffeine-loaded dissolving microneedle patch in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *J. Control. Release*, 265, 41–47.
- [75] Tas, C., Mansoor, S., Kalluri, H., Zarnitsyn, V.G., Choi, S.-O., Banga, A.K., Prausnitz, M.R., 2012, Delivery of salmon calcitonin using a microneedle patch. *Int. J. Pharm.*, 423, 257–263.
- [76] Matriano, J.A., Cormier, M., Johnson, J., Young, W.A., Buttery, M., Nyam, K., Daddona, P.E., 2002, Macroflux® Microprojection Array Patch Technology: A New and Efficient Approach for Intracutaneous Immunization. *Pharm. Res.*, 19, 63–70.
- [77] Donnelly, R.F., Morrow, D.I.J., McCarron, P., Woolfson, A.D., Morrissey, A., Juzenas, P., Juzeniene, A., Iani, V., McCarthy, H., Moan, J., 2009, Microneedle Arrays Permit Enhanced Intradermal Delivery of a Preformed Photosensitizer. *Photochem. Photobiol.*, 85, 195–204.
- [78] Stahl, J., Wohler, M., Kietzmann, M., 2012, Microneedle pretreatment enhances the percutaneous permeation of hydrophilic compounds with high melting points. *BMC Pharmacol. Toxicol.*, 13, 5.
- [79] Nayak, S., Suryawanshi, S., Bhaskar, V., 2016, Microneedle Technology for Transdermal Drug Delivery: Applications and Combination With Other Enhancing Techniques. *J. Drug Deliv. Ther.*, 6, 65–83.
- [80] Stoeber, B., Liepmann, D., 2000, Fluid injection through out-of-plane microneedles. In Proceedings of the 1st Annual International IEEE-EMBS Special Topic Conference on Microtechnologies in Medicine and Biology. Proceedings, Lyon, France, 12–14 October; pp. 224–228.
- Fundamentals, Practice, and Modeling (p. 308). Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, ISBN: 0-13-085031-5
- [60] Tran, K.T., Nguyen, T.D., 2017, Lithography-based methods to manufacture biomaterials at small scales. *J. Sci. Adv. Mater. Devices* 2017, 2, 1–14.
- [61] Lee, K., Lee, H.C., Lee, D.-S., Jung, H., 2010, Drawing Lithography: Three-Dimensional Fabrication of an Ultrahigh-Aspect-Ratio Microneedle. *Adv. Mater.*, 22, 483–486.
- [62] Griffiths, C.A., 2008, Micro Injection Moulding: Tooling and Process Factors; Cardiff University: Cardiff, UK.
- [63] Kim, M.J., Park, S.C., Rizal, B., Guanés, G., Baek, S.K., Park, J.H., Betz, A.R., Choi, S.O., 2018, Fabrication of Circular Obelisk-Type Multilayer Microneedles Using Micro-Milling and Spray Deposition. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 6, 54.
- [64] Lhernould, M.S., Deleers, M., Delchambre, A., 2015, Hollow polymer microneedles array resistance and insertion tests. *Int. J. Pharm.*, 480, 152–157.
- [65] Nair, K.J., 2014, Micro-Injection Moulded Microneedles for Drug Delivery; University of Bradford: Bradford, UK.
- [66] Sammoura, F.; Kang, J., Heo, Y.-M., Jung, T., Lin, L., 2006, Polymeric microneedle fabrication using a microinjection molding technique. *Microsyst. Technol.*, 13, 517–522.
- [67] Juster, H., van der Aar, B., de Brouwer, H., 2019, A review on microfabrication of thermoplastic polymer-based microneedle arrays. *Polym. Eng. Sci.*, 59, 877–890.
- [68] Parupelli, S.K., Desai, S., 2019, A Comprehensive Review of Additive Manufacturing (3D Printing): Processes, Applications and Future Potential. *Am. J. Appl. Sci.*, 16, 244–272.
- [69] Aldawood, F.K., Desai, S., Chang, S., 2020, Additive Manufacturing of Compensator Devices for Radiation Therapy. In Proceedings of the 2012 IISE Annual Conference, Virtual Conference, 1–3.
- [70] Aldawood, F.K., Chang, S.X., Desai, S., 2020, Design and manufacture of a high precision personalized electron bolus device for radiation therapy. *Med. Devices Sensors*, 3.
- [71] Haeberle, G., Desai, S., 2019, Investigating Rapid Thermoform Tooling Via

- against lethal influenza virus challenge. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 7968–79739.
- [91] Mikszta, J.A., Dekker, J.P., Harvey, N.G., Dean, C.H., Brittingham, J.M., Huang, J., Sullivan, V.J., Dyas, B., Roy, C., Ulrich, R.G., 2006, Microneedle-Based Intradermal Delivery of the Anthrax Recombinant Protective Antigen Vaccine. *Infect. Immun.*, 74, 6806–6810.
- [92] Huang, J., D'Souza, A.J., Alarcon, J.B., Mikszta, J.A., Ford, B.M., Ferriter, M.S., Evans, M., Stewart, T., Amemiya, K., Ulrich, R.G., 2009, Protective Immunity in Mice Achieved with Dry Powder Formulation and Alternative Delivery of Plague F1-V Vaccine. *Clin. Vaccine Immunol.*, 16, 719–725.
- [93] Van Damme, P., Oosterhuis-Kafeja, F., van der Wielen, M., Almagor, Y., Sharon, O., Levin, Y., 2009, Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults. *Vaccine*, 27, 454–459.
- [94] Zhu, J., Zhou, X., Libanori, A., Sun, W., 2020, Microneedle-based bioassays. *Nanoscale Adv.*, 2, 4295–4304.
- [95] Kim, J.Y., Han, M.R., Kim, Y.H., Shin, S.W., Nam, S.Y., Park, J.H., 2016, Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 105, 148–155.
- [96] Wang, P.M., Cornwell, M., Prausnitz, M.R., 2005, Minimally Invasive Extraction of Dermal Interstitial Fluid for Glucose Monitoring Using Microneedles. *Diabetes Technol. Ther.*, 7, 131–141.
- [97] O'Mahony, C., Pini, F., Vereschagina, L., Blake, A., O'Brien, J., Webster, C., Galvin, P., McCarthy, K.G., 2013, Skin insertion mechanisms of microneedle-based dry electrodes for physiological signal monitoring. In *Proceedings of the 2013 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS)*, Rotterdam, The Netherlands, 31 October–2, pp. 69–72.
- [98] Mohan, A.V., Windmiller, J.R., Mishra, R.K., Wang, J., 2017, Continuous minimally-invasive alcohol monitoring using microneedle sensor arrays. *Biosens. Bioelectron.*, 91, 574–579.
- [99] Sharma, S., Hatware, K., Bhadane, P., Sindhikar, S., Mishra, D.K., 2019, Recent advances in microneedle composites for
- [81] Chen, J., Wise, K.D., Hetke, J.F., 1997, Bledsoe, S.C. A multichannel neural probe for selective chemical delivery at the cellular level. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 44, 760–769.
- [82] Marshall, S., Sahm, L.J., Moore, A., 2016, The success of microneedle-mediated vaccine delivery into skin. *Hum. Vaccines Immunother.*, 12, 2975 – 2983.
- [83] Matsuo, K., Hirobe, S., Yokota, Y., Ayabe, Y., Seto, M., Quan, Y.S., Kamiyama, F., Tougan, T., Horii, T., Mukai, Y., 2012, Transcutaneous immunization using a dissolving microneedle array protects against tetanus, diphtheria, malaria, and influenza. *J. Control. Release*, 160, 495–501.
- [84] Yang, J., Liu, X., Fu, Y., Song, Y., 2019, Recent advances of microneedles for biomedical applications- drug delivery and beyond.pdf. *Acta Pharm. Sin. B*, 9, 469–483.
- [85] Poirier, D., Renaud, F., Dewar, V., Strodiot, L., Wauters, F., Janimak, J., Shimada, T., Nomura, T., Kabata, K., Kuruma, K., 2017, Hepatitis B surface antigen incorporated in dissolvable microneedle array patch is antigenic and thermostable. *Biomaterials*, 145, 256–265.
- [86] Pattani, A., McKay, P., Garland, M.J., Curran, R.M., Migalska, K., Cassidy, C.M., Malcolm, K., Shattock, R.J., McCarthy, H., Donnelly, R.F., 2012, Microneedle mediated intradermal delivery of adjuvanted recombinant HIV-1 CN54gp140 effectively primes mucosal boost inoculations. *J. Control. Release*, 162, 529–537.
- [87] Edens, C., Dybdahl-Sissoko, N.C., Weldon, W.C., Oberste, M.S., Prausnitz, M.R., 2015, Inactivated polio vaccination using a microneedle patch is immunogenic in the rhesus macaque. *Vaccine*, 33, 4683–4690.
- [88] Hiraishi, Y., Nandakumar, S., Choi, S.-O., Lee, J.W., Kim, Y.C., Posey, J.E., Sable, S.B., Prausnitz, M.R., 2011, Bacillus Calmette-Guérin vaccination using a microneedle patch. *Vaccine*, 29, 2626–2636.
- [90] Gill, H.S., Söderholm, J., Prausnitz, M.R., Sällberg, M., 2010, Cutaneous vaccination using microneedles coated with hepatitis C DNA vaccine. *Gene Ther.* 17, 811–814.
- [90] Zhu, Q., Zarnitsyn, V.G., Ye, L., Wen, Z., Gao, Y., Pan, L., Skountzou, I., Gill, H.S., Prausnitz, M.R., Yang, C., 2009, Immunization by vaccine-coated microneedle arrays protects

- biomedical applications. *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, 168, 127–131.
- [110] Li, Q.Y., Zhang, J.N., Chen, B.Z., Wang, Q.L., Guo, X.D., 2017, A solid polymer microneedle patch pretreatment enhances the permeation of drug molecules into the skin. *RSC Adv.*, 7, 15408–15415.
- [111] Al-Japairai, K.A.S., Mahmood, S., Almurisi, S.H., Venugopal, J.R., Hilles, A.R., Azmana, M., Raman, S., 2020, Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. *Int. J. Pharm.*, 587, 119673–119673.
- biomedical applications: Advanced drug delivery technologies. *Mater. Sci. Eng. C*, 103, 109717.
- [100] Park, Y.H., Ha, S.K., Choi, I., Kim, K.S., Park, J., Choi, N., Kim, B., Sung, J.H., 2016, Fabrication of degradable carboxymethyl cellulose (CMC) microneedle with laser writing and replica molding process for enhancement of transdermal drug delivery. *Biotechnol. Bioprocess Eng.*, 21, 110–118.
- [101] Kumar, A., Naguib, Y., Shi, Y.C., Cui, Z., 2016, A method to improve the efficacy of topical eflornithine hydrochloride cream. *Drug Deliv.*, 23, 1495–1501.
- [102] Mysore, V., Chandrashekar, B., Yepuri, V., 2014, Alopecia areata-successful outcome with microneedling and triamcinolone acetonide. *J. Cutan. Aesthetic Surg.*, 7, 63–64.
- [103] Majid, I., 2009, Microneedling therapy in atrophic facial scars: An objective assessment. *J. Cutan. Aesthetic Surg.*, 2, 26–30.
- [104] El-Domyati, M., Barakat, M., Awad, S., Medhat, W., El-Fakahany, H., Farag, H., 2015, Microneedling therapy for atrophic acne scars an objective evaluation. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.*, 8, 36–42.
- [105] Aust, M.C., Knobloch, K., Reimers, K., Redeker, J., Ipaktchi, R., Altintas, M.A., Gohritz, A., Schwaiger, N., Vogt, P.M., 2010, Percutaneous collagen induction therapy: An alternative treatment for burn scars. *Burns*, 36, 836–843.
- [106] Dhurat, R., Sukesh, M., Avhad, G., Dandale, A., Pal, A., Pund, P., 2013, A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: A pilot study. *Int. J. Trichology*, 5, 6–11.
- [107] Economidou, S.N., Douroumis, D., 2021, 3D printing as a transformative tool for microneedle systems: Recent advances, manufacturing considerations and market potential. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 173, 60–69.
- [108] Bhatnagar, S., Gadeela, P.R., Thathireddy, P., Venuganti, V.V.K., 2019, Microneedle-based drug delivery: Materials of construction. *J. Chem. Sci.*, 131, 90.
- [109] Desai, S., Perkins, J., Harrison, B.S., Sankar, J., 2010, Understanding release kinetics of biopolymer drug delivery microcapsules for

“Review article”

Microneedle Arrays: A Review of Principles, Applications, and Recent Advancements

Noushin Dadashzadeh^{1*}, Elnaz Poorreza², Naser Moslehi Milani³

¹ Assistant Professor, Department of Electrical Engineering Aras Branch, Islamic Azad University, Jolfa, Iran

² PHD, Department of Electrical Engineering Aras Branch, Islamic Azad University, Jolfa, Iran

³ Assistant Professor, Department of Physics Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran

*Corresponding author:

(Received: 10 September 2024, Accepted: 18 November 2024)

Abstract

Microneedle Arrays (MNA) are innovative tools composed of tiny needles ranging from several tens of microns to a few millimeters. These microstructures, fabricated from various materials such as metals, polymers, ceramics, and biocompatible materials, have brought extensive applications in various medical fields. By penetrating the upper layers of the skin or other tissues, MNAs offer novel methods for drug delivery, vaccination, sampling, and disease diagnosis. In this study, we will strive to gain a more detailed understanding of microneedles and their applications in the fields of aesthetics, medicine, and other areas by utilizing the latest research and providing more in-depth information. Additionally, the limitations and challenges associated with this technology will be examined and analyzed to enable us to make better use of microneedles in the future and enhance their strengths. Furthermore, a more thorough examination and categorization of microneedle types and their effects on the skin and underlying tissues will be conducted due to their significance in the application of this technology. Finally, by combining the data and findings obtained, we will be able to develop strategies for improving and enhancing the use of microneedles and expanding their applications in this field.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Microneedle Arrays (MNA), Transdermal Drug Delivery, Solid Microneedles, Hollow Microneedles, Porous Microneedles, Dissolving Microneedles, Swelling Microneedles